



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Actualización de la Técnica de Masquelet en
Pseudoartrosis: Revisión Sistemática.**

**Update on Masquelet technique in Pseudoarthrosis:
Systematic review.**

Autora: Elia Expósito Ibáñez

Directora: María Isabel Pérez Núñez

Santander, junio de 2021

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT	3
3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	4
4. INTRODUCCIÓN	
4.1. Epidemiología de las fracturas óseas	5
4.2. Proceso de consolidación en las fracturas óseas	5
4.3. Alteraciones en el proceso de consolidación	
4.3.1. Epidemiología	7
4.3.2. Etiología	7
4.3.3. Diferencia entre retardo de consolidación y pseudoartrosis	8
4.4. Pseudoartrosis	
4.4.1. Clasificación	8
4.4.2. Diagnóstico	9
4.4.3. Tratamiento: técnica de Masquelet	11
5. HIPÓTESIS	19
6. OBJETIVOS	19
7. MATERIAL Y MÉTODOS	
7.1. Estrategias de búsqueda	19
7.2. Criterios de inclusión	20
7.3. Criterios de exclusión	20
7.4. Búsqueda sistemática	20
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSIÓN	28

10.CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer este trabajo a la persona que lo ha hecho posible, la Dra. Pérez Núñez. Darte las gracias por tu completa dedicación al mismo, por la sabiduría que has aportado y por la confianza que me has hecho sentir en todo momento para resolver mis dudas. Eres una gran profesional y la mayor parte del éxito de este trabajo es gracias a ti.

No quiero olvidarme de otra gran profesional, la Dr. De la Red, por ser la primera persona en abrirme las puertas a la Traumatología. Te agradezco infinitamente las oportunidades que me has dado para ver tus cirugías y tu plena disponibilidad para resolver cualquier duda que me surgiese por el camino. No sólo he tenido el placer de conocer a una gran médico, sino también a una gran persona.

A mis padres, Enrique y Elia, por ser el pilar fundamental tanto de mi carrera profesional como personal. Estas palabras se quedan cortas para agradecer todo lo que han confiado en mí, su apoyo incondicional y su facilidad para ayudarme a continuar cuando el camino se hacía difícil. Ellos son los que me han ayudado a reunir la suficiente fuerza y valentía para poder llegar a este punto.

A mis abuelos, sin olvidarme del que nos cuida desde arriba, por protegerme y quererme tanto cómo lo hacéis. Gracias por estar siempre pendientes y seguir de cerca cada uno de mis pasos.

Al resto de mi familia, a mis tías y mi tío, por todas las felicitaciones y ánimos que me habéis transmitido siempre y que tanto he valorado.

Quiero dar también la importancia que se merecen a las amistades que han permanecido conmigo en este camino pero también a las nuevas que han llegado. A mis amigas de la infancia, por disfrutar conmigo los buenos momentos y por estar siempre en aquellos que se volvieron más complicados. A mis amigos de la carrera, porque estoy convencida de que su pasión por la medicina y su gran corazón les llevará a ser unos grandes profesionales.

Por último, quiero agradecersele especialmente a mi amiga Sara, por convertirse en estos 6 años, no sólo en una amiga sino en una hermana. Tú has sido mi principal compañera en esta gran aventura y juntas hemos llegado hasta aquí más fuertes que nunca.

1. RESUMEN

Palabras clave *Induced membrane; Masquelet; nonunion.*

Introducción Debido al elevado impacto económico y en la calidad de vida que conlleva la pseudoartrosis ósea, se han intentado desarrollar numerosas estrategias de reconstrucción y una de ellas es la técnica de Masquelet. Una técnica capaz de ayudar a la regeneración del hueso a partir de una membrana inducida con propiedades osteogénicas similares a las del periostio.

Objetivo Realizar una revisión de la literatura publicada sobre el empleo de la técnica de Masquelet en pseudoartrosis y estudiar si tiene evidencia científica su empleo en dicha patología.

Material y métodos Se ha realizado una búsqueda entre enero de 2016 y diciembre de 2020, ambos inclusive, en la base de datos PubMed, utilizando las palabras clave “*induced membrane*”, “*Masquelet*” y “*nonunion*”. Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. Los criterios de inclusión fueron ECA y estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos) publicados en los últimos 5 años; en inglés, francés o español; y realizados en humanos únicamente. Los excluidos fueron aquellos con objetivos distintos al objeto de estudio de este trabajo, sin las palabras clave seleccionadas, que no pertenecieran al ámbito de la pseudoartrosis y otros tipos de estudio como revisiones sistemáticas, metaanálisis o series de casos con menos de 5 casos.

Resultados 32 artículos científicos han sido incluidos en el análisis (1311 pacientes); 18 de ellos fueron retrospectivos, 13 prospectivos y uno se trató de un ECA de no inferioridad. La media de edad de los pacientes fue de 43,8 años y la longitud del defecto óseo oscilaba entre 2,8 y 12 cm (media de 5,9 cm). Los huesos principalmente afectados en los que se utilizó esta técnica, fueron la tibia y el fémur; y en la mayoría de los casos, se utilizó cemento con antibiótico. Para la fijación definitiva, los métodos más utilizados fueron placas, clavos y fijadores externos; y las técnicas más empleadas para la obtención de injerto óseo autólogo fueron ICBG o RIA® mayoritariamente.

Conclusiones La técnica de Masquelet es efectiva en el tratamiento de las pseudoartrosis tanto sépticas como asépticas, sobre todo, si se trata de defectos tibiales y femorales con una longitud en torno a los 5,9 cm. Existe evidencia científica del empleo de cemento (PMMA) mezclado con antibiótico así como de las dos técnicas principales de obtención del injerto óseo (ICBG y RIA®). Han surgido nuevas variantes a la técnica de Masquelet como son el uso de β -TCP asociado al injerto óseo, las proteínas morfogénicas BMP-2 y BMP-7 así como el vidrio bioactivo (BaG) sin evidencia científica en el momento actual.

2. ABSTRACT

Keywords *Induced membrane; Masquelet; nonunion*

Introduction Due to the high impact on economy and quality of life that bone nonunion entails, multiple strategies of reconstruction have been developed, being the Masquelet technique one of them. This procedure helps the bone to regenerate through an induced membrane that has osteogenic features similar to the bone periosteum.

Objective To review all scientific literature that has been published about the use of Masquelet technique in bone nonunion and to study whether if there is enough scientific evidence in such pathology.

Materials and Methods A systematic search was carried out between January 2016 and December 2020, inclusively, in PubMed, using the keywords “induced membrane”, “Masquelet” and “nonunion”. This systematic review has been made following the PRISMA guidelines. The inclusion criteria were RCTs and observational studies (prospective and retrospective) that have been published in the last 5 years; in English, French or Spanish; and only performed in humans. Some of the excluded studies were those with different purposes to the aim of this study, those that were lacking some of the select keywords, not belonging to the bone nonunion field and other types of study, such as systematic reviews, meta-analysis and case series with less than five cases.

Results 32 scientific articles have been included in the analysis (1311 patients); 18 of them were retrospective studies, 13 prospective and one of them was a non-inferiority trial. The mean age of the patients was 43,8 years and the bone defect length ranged from 2,8 to 12 cm (mean length of 5,9 cm). Femur and tibia were the main bones repaired with this technique; and in most cases, cement was mixed with antibiotics. Plates, nails and external fixators were the most used fixation methods; and the *ICBG* and *RIA*® were the techniques mostly applied for obtaining autologous bone graft.

Conclusions The Masquelet technique is effective in the treatment of septic and aseptic bone nonunion, especially when dealing with femoral and tibial defects with a mean length of 5,9 cm. There is scientific evidence of the combination of cement with antibiotics, and the use of *ICBG* and *RIA*® to obtain autologous bone graft. New variations of the Masquelet technique e have emerged, such as the use of β -TCP along with the bone graft, the bone morphogenetic proteins *BMP-2* and *BMP-7* and the bioactive glass (*BaG*), which currently do not have enough evidence.

3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BAG: vidrio bioactivo (*bioactive glass*)

BMPs: proteínas morfogénicas del hueso (*bone morphogenetic proteins*)

CEUS: ecografía con contraste (*contrast-Enhanced ultrasound sonography*)

ECA: ensayo clínico aleatorizado

FDG: fluorodesoxiglucosa

ICBG: injerto óseo autólogo de cresta iliaca (*iliac crest bone graft*)

LCP: placa de compresión de bloqueo (*locking compression plate*)

MSCs: células madre mesenquimales (*mesenchymal stem cells*)

NUSS: score de pseudoartrosis (*nonunion scoring system*)

OPG: osteoprotegerina

PET: tomografía por emisión de positrones

PCR: proteína C reactiva

PMMA: polimetilmetacrilato

RANK: receptor activador del factor nuclear κ B (*receptor activator of nuclear factor κ B*)

RIA®: técnica de fresado-irrigado-aspirado (*reamer-irrigator-aspirator*)

RMN: resonancia magnética nuclear

SNP: polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*)

TAC: tomografía axial computarizada

β -TCP: β -fosfato tricálcico (*β -tricalcium phosphate*)

VSG: velocidad de sedimentación globular

4. INTRODUCCIÓN

4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS ÓSEAS

La incidencia de fracturas en la población presenta una distribución bimodal, con elevadas tasas entre niños y adolescentes, que disminuyen en edades posteriores y vuelven a aumentar en la edad avanzada. Algunos tipos de fracturas (por ejemplo, de mano y pie) ocurren tempranamente, más a menudo en varones y asociado a lesiones ocupacionales y recreativas; otros tipos (por ejemplo, fracturas de cadera) se ven desproporionalmente en pacientes de edad avanzada, más a menudo en mujeres y asociado con pérdida ósea y caídas que producen fracturas por fragilidad¹.

4.2. PROCESO DE CONSOLIDACIÓN EN LAS FRACTURAS ÓSEAS

Una fractura es una disrupción en la continuidad estructural del hueso, con un cierto grado de daño a los tejidos de alrededor. El tejido óseo se comporta de diferentes maneras según el tratamiento que se realice a dicha fractura:

La **consolidación ósea primaria o directa** es el restablecimiento del hueso sin la formación de callo de fractura. Este proceso de consolidación requiere de una reducción anatómica de la fractura, sin espacios interfragmentarios; así como una estabilización quirúrgica absoluta, con compresión interfragmentaria.

La **consolidación ósea secundaria** se produce a través de la formación del callo de fractura y la remodelación secundaria. Esto se produce cuando el sistema utilizado en la fractura es una estabilidad relativa (como el tratamiento ortopédico o el enclavado). Este proceso consta de estos cuatro pasos, que se pueden superponer:

1. **Formación del hematoma** (día 1 al 5): los vasos sanguíneos que irrigan el hueso se rompen durante la fractura, formando un hematoma alrededor. Además, se secretan una serie de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$ – “*Tumoral Necrosis Factor-alpha*”), proteínas morfogénicas del hueso (*BMPs* – “*Bone Morphogenetic Proteins*”) e interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-11, IL-23) que atraen macrófagos, monocitos y linfocitos. Estas células se encargan de eliminar el tejido dañado y necrótico, así como de secretar citoquinas como el factor de crecimiento del endotelio vascular (*VEGF* – “*Vascular Endothelial Growth Factor*”).
2. **Formación del callo fibrocartilaginoso** (día 5 al 11): la liberación de *VEGF* estimula el proceso de angiogénesis. Por otro lado, células madre mesenquimales (*MSCs* – “*Mesenchymal Stem Cells*”) comienzan a diferenciarse, gracias al estímulo de las *BMPs*, en fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. De esta manera, se forma, en los extremos óseos, una red fibrocartilaginosa rica en colágeno con una manga de cartílago hialino alrededor. Al mismo tiempo, las células osteoprogenitoras forman una capa de tejido óseo⁽²⁾.
3. **Formación del callo óseo** (día 11 al 28): el callo cartilaginoso comienza a sufrir una osificación endocondral. Este proceso comienza con la diferenciación de un monocito en un precursor de osteoclasto mediante la expresión en su superficie de una molécula específica denominada RANK que actúa como receptor activador del

factor nuclear κB (“*Receptor Activator of Nuclear Factor κB* ”). RANK es el receptor de la citoquina RANK ligando (RANKL) que es producida por los osteoblastos, células estromales de la médula ósea y linfocitos T activados. Cuando RANKL se une a RANK en presencia de factores tróficos y factor estimulador de colonias de macrófagos (G-CSF – “*Granulocyte colony-stimulating factor*”), provoca que el precursor del osteoclasto se diferencie en un preosteoclasto. Estos preosteoclastos se fusionan entre sí para formar un osteoclasto maduro gigante multinucleado. Como en cualquier vía de señalización, hay una serie de controles, y en este proceso lo lleva a cabo una molécula soluble llamada osteoprotegerina (OPG). OPG se une a RANKL y evita su unión a RANK, de manera que reduce la tasa de diferenciación de osteoclastos y por tanto, la resorción ósea [Fig. 1]³.

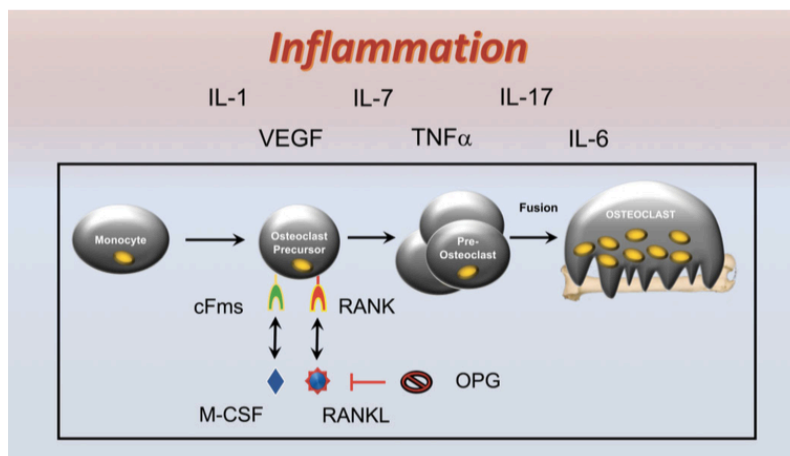


Figura 1: proceso de osteoclastogénesis y la vía RANK/RANKL/OPG. Fuente: Weitzmann MN. *Bone and the Immune System. Toxicol Pathol.* 2017; 45(7):911-924.

4. **Remodelación ósea** (día 18 en adelante, durando meses o años): durante este proceso existe un equilibrio entre la resorción llevada a cabo por los osteoclastos y la formación ósea de los osteoblastos. El centro del callo de fractura es reemplazado por hueso compacto, mientras que los bordes son sustituidos por hueso laminar. Finalmente, tras varios meses, se forma la estructura del hueso normal [Fig. 2]².

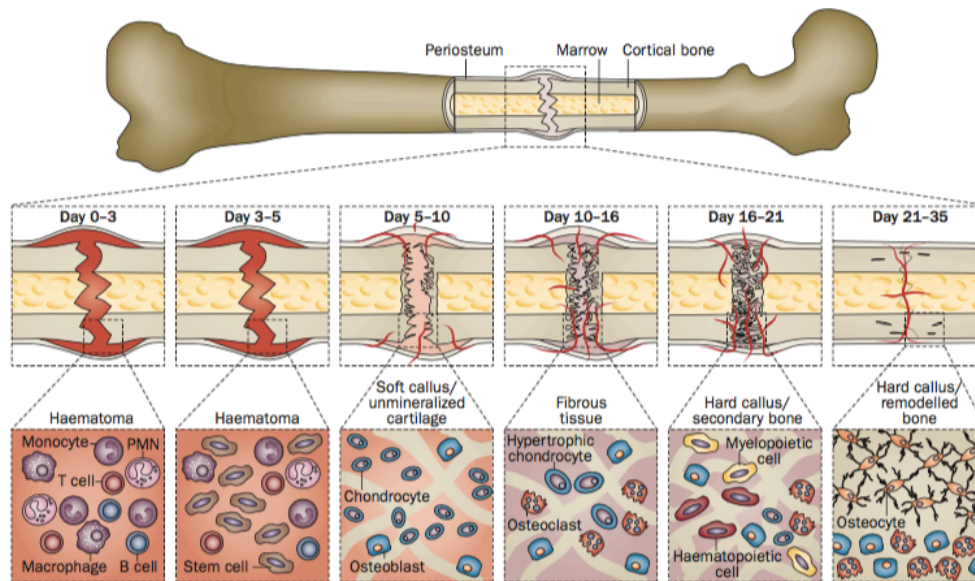


Figura 2: progresión celular e histológica durante la consolidación ósea de una fractura⁴. Fuente: Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11(1):45-54.

4.3. ALTERACIONES EN EL PROCESO DE CONSOLIDACIÓN

4.3.1. EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de no consolidación de las fracturas óseas está entre un 1,9 y 10%. La tasa varía en función de la región anatómica así como en el grado de lesión en las partes blandas. En fracturas abiertas con un gran compromiso de partes blandas, la tasa de no consolidación aumenta hasta el 16%⁵.

4.3.2. ETIOLOGÍA

Existen numerosos procesos fisiológicos responsables de esta alteración, como por ejemplo:

- Un aporte sanguíneo disfuncional que disminuye el número de células osteogénicas.
- Un daño a la membrana osteoinductora que causa una reducción de la formación ósea debido al aumento de distancia entre los extremos óseos.
- Procesos biológicos patológicos como diabetes, enfermedad vascular periférica, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal o fármacos (esteroides, AINEs, opioides...) que no solamente disminuyen el flujo sanguíneo sino que también disminuyen factores de crecimiento en el calo de fractura.
- Una pobre estabilidad mecánica en el sitio de fractura⁵.
- Factores genéticos: polimorfismos en nucleótidos (SNP – “Single Nucleotide Polymorphism”) de los genes conocidos por codificar moléculas inhibitoras de las BMP (Noggin y Smad6)⁶.

4.3.3. DIFERENCIA ENTRE RETARDO DE CONSOLIDACIÓN Y PSEUDOARTROSIS

La no consolidación de una fractura puede venir dada por 2 procesos:

El **retardo de la consolidación** significa que la fractura acabará consolidándose si se da suficiente tiempo, de forma que el cirujano debe aplazar el empleo de tratamientos adicionales⁷.

La **pseudoartrosis** ósea es aquella fractura que persiste como mínimo durante nueve meses sin signos de consolidación y/o en tres meses consecutivos los controles radiológicos no muestran evolución positiva de la consolidación. En las radiografías realizadas se determina si existe o no evidencia de consolidación ósea a través de la presencia de puentes corticales en la línea de fractura. Además, marcadores clínicos deben ser evaluados como la presencia de dolor y la capacidad de soportar peso sin desplazamientos a nivel del sitio de fractura.

4.4. PSEUDOARTROSIS

4.4.1. CLASIFICACIÓN

Las **pseudoartrosis** se pueden clasificar hasta en cuatro categorías [Fig. 3]:

- Pseudoartrosis hipertrófica: se demuestra radiológicamente con formación ósea en los extremos de la fractura sin consolidación entre ellos. No hay puentes óseos y por tanto, los extremos óseos no están unidos. Al haber callo de fractura, existe un adecuado aporte sanguíneo y biología, pero una inadecuada estabilidad.
- Pseudoartrosis atrófica: evidenciada radiológicamente por ausencia de callo de fractura, lo que indica una pobre biología y un déficit de aporte vascular.
- Pseudoartrosis oligoatrófica: hay una formación incompleta del callo, es decir, una combinación de las características de las pseudoartrosis atróficas e hipertróficas⁽⁵⁾.
- Pseudoartrosis infectada: se define como aquella pseudoartrosis que presenta una infección persistente, que impide la consolidación ósea. La fractura abierta es la causa más común de este proceso y la tibia es el hueso que más comúnmente se afecta⁸.

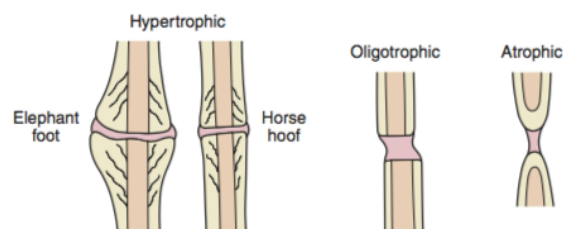


Figura 3: representación gráfica de los tipos de pseudoartrosis⁹. Fuente: Brinker MR. Non unions: evaluation and treatment. Fuente: B.D. Browner, A.M. Levine, J.B. Jupiter, P.G. Trafton. *Skeletal Trauma: Basic Science, Management and Reconstruction*. 4ª ed. Philadelphia; 2009. Chapter 22:615-707.

4.4.2. DIAGNÓSTICO

En primer lugar, se utilizan **parámetros de laboratorio** como el recuento leucocitario, los niveles de proteína C reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

En general, las **radiografías** aportan la información necesaria para un correcto diagnóstico. Sin embargo, muchas veces es necesario hacer una **tomografía axial computarizada (TAC)** o una **resonancia magnética nuclear (RMN)** que aporten más información sobre la viabilidad del hueso y la infección de las partes blandas¹⁰.

Cuando los resultados anteriores son imprecisos, a veces es necesario recurrir a técnicas de imagen de medicina nuclear. Entre las técnicas más usadas se encuentra la **gammagrafía de leucocitos marcados con Indio-111**. Esta técnica consiste en marcar leucocitos con dicho radiotrazador, que van a ser capaces de migrar a sitios de infección. Sin embargo, uno de los principales problemas es que no permite distinguir la captación en sitios de infección de la captación normal en médula ósea. Esto se ha resuelto añadiendo imágenes complementarias de la médula ósea, que son a menudo llevadas a cabo con coloides marcados con Tecnecio-99m. Ambos, los leucocitos y los coloides, se acumulan en la médula ósea, pero sólo los leucocitos marcados se acumulan en la infección. Por lo tanto, cuando la distribución de ambos radiotrazadores es similar o congruente, la actividad de los leucocitos marcados se debe a la presencia de médula ósea. Cuando hay actividad de los leucocitos marcados sin actividad correspondiente a los coloides, la detección de leucocitos marcados se debe a un foco de infección [Fig. 4]¹¹.

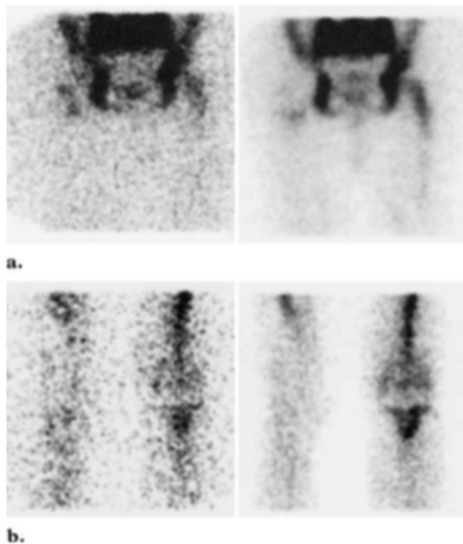


Figura 4: (a) A la izquierda, imagen pélvica en proyección posterior con leucocitos marcados y a la derecha imagen de marcaje de médula ósea. Se observa que no hay captación por parte de la médula ósea en la cadera izquierda pero sí actividad leucocitaria y por tanto, se corresponde con una prótesis de cadera izquierda infectada. (b) La distribución de la captación por la médula ósea es idéntica a la de actividad de leucocitos marcados. Se corresponde con un aflojamiento aséptico de una prótesis de rodilla izquierda¹¹. Fuente: Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. Radiographics. 2001; 21(5):1229-38.

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** es la técnica con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con las comentadas anteriormente. Esta técnica se basa en el uso de fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa radiomarcado, que es captado por macrófagos, neutrófilos y linfocitos en el sitio de infección. Además, la combinación del TAC con el PET permite aumentar más la especificidad, ya que el TAC añade la información anatómica relevante para la caracterización de la infección¹².

Los **cultivos intraoperatorios** siguen siendo la técnica *gold standard* para guiar la terapia antibiótica. Es necesario obtener tres muestras para ser enviadas al laboratorio de microbiología donde realicen un cultivo de las mismas. Además, son necesarias otras dos muestras para realizar un examen anatomopatológico¹³. Un score de 3+ neutrófilos o lo que es igual a, un hallazgo de más de 5 neutrófilos por campo de gran aumento, debería considerarse como diagnóstico de infección mientras que el resultado de 2+ neutrófilos (1-5 células por campo de gran aumento) debería contemplarse como altamente sugestivo de infección¹⁴.

Sin embargo, existe el problema de cultivar microorganismos que forman biofilms. Una solución a este problema es la técnica conocida como **sonicación**. Se trata de un procedimiento que incrementa la sensibilidad de los cultivos intraoperatorios disolviendo los biofilms mediante la utilización de ultrasonidos⁽¹²⁾. El protocolo que utiliza el servicio de Microbiología en el hospital Marqués de Valdecilla establece una serie de pasos a seguir: en primer lugar, se recogen los implantes y componentes protésicos de forma aséptica en quirófano y se introducen en contenedores estériles (de 2L), a los que se añadirán 400ml de solución Ringer. Tras su recogida, la muestra debe ser remitida antes de 4 horas al laboratorio. Si el procesamiento inmediato no es posible se conservará la muestra refrigerada ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$). En el laboratorio, los contenedores son agitados durante 30 segundos usando un "vórtex" para después proceder a la sonicación de los mismos durante 5 minutos a temperatura ambiente (con una frecuencia de 40 ± 5 KHz). Posteriormente, se realiza un nuevo agitado en el vórtex durante 30 segundos. El líquido sonificado resultante se introduce en 8 tubos Falcon de 500 mL para realizar posteriormente la siembra. Se prepara una extensión para tinción de Gram y por otro lado, se realizan cultivos aerobios y anaerobios. En todos los microorganismos aislados se realizará identificación y estudio de sensibilidad antibiótica (en el caso de los *Staphylococcus sp* aislados se incluirá estudio de sensibilidad a doxiciclina) [Fig. 5] ¹⁵.

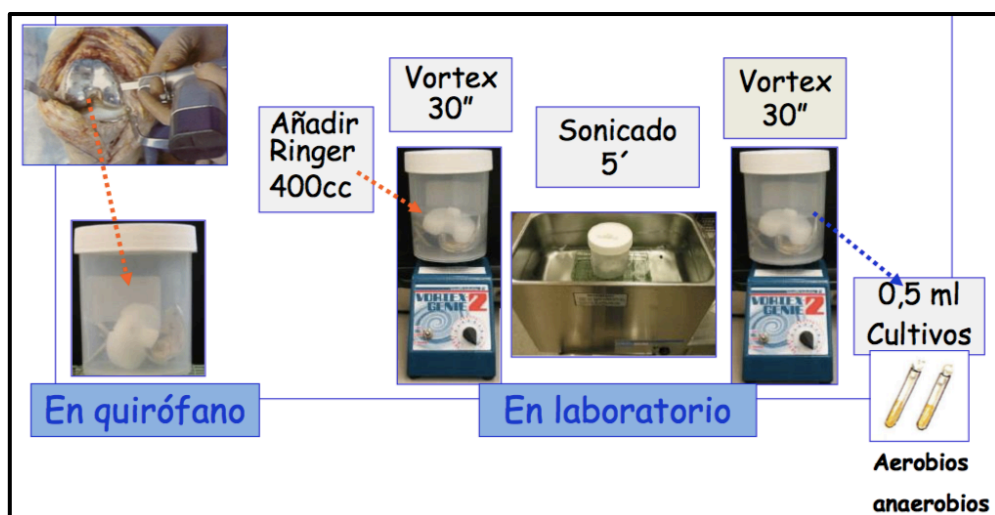


Figura 5: proceso de extracción de muestras por sonicación¹⁵. Fuente: Fernández Sampedro M. BCM Infect Dis 2015 Jun; 15:23.

En un futuro cercano, la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** de tejido intraoperatorio será el estándar de diagnóstico ya que permite amplificar los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) o los ácidos ribonucleicos (ARN) de las bacterias y por tanto, solventar el problema de los biofilms¹⁶.

4.4.3. TRATAMIENTO: TÉCNICA DE MASQUELET

El tratamiento de las pseudoartrosis es muy complejo y conlleva un elevado impacto económico. Además de los costes directos en unidades monetarias, existen los costes indirectos como la pérdida de productividad. Por tanto, todas las estrategias que ayudan a reducir el tiempo de consolidación, con una rápida reanudación del trabajo y de las actividades, no solamente mejoran el resultado médico sino también ayudan a reducir el impacto económico que conlleva la fractura en el paciente¹⁷.

El primer componente del tratamiento consiste en una optimización médica del paciente para promover que el hueso cicatrice. Esto requiere corregir numerosos factores como un pobre control glucémico, el consumo de tabaco, la malnutrición, alteraciones endocrinas o una vascularización insuficiente del miembro afectado¹⁸.

En segundo lugar, se debe estudiar cuál fue la causa de la pseudoartrosis y siempre descartar el proceso infeccioso. Hay que tener en cuenta el denominado **"Diamond concept"** [Fig. 6], que determina los cuatro pilares básicos que son necesarios para que la consolidación se lleve a cabo con éxito: células osteoprogenitoras, estabilidad mecánica, matriz extracelular y factores de crecimiento como las MSCs o BMPs¹⁹.

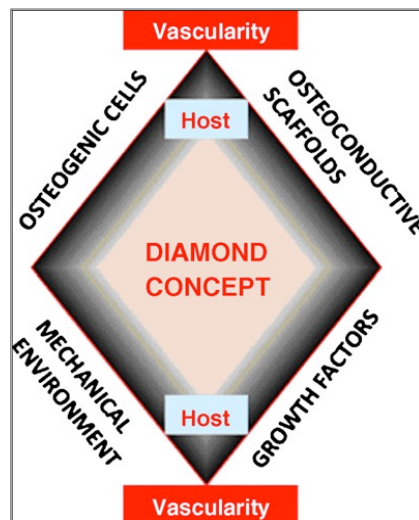


Figura 6: esquema del “Diamond concept”: los cuatro pilares para la consolidación de las fracturas¹⁹. Fuente: Giannoudis PV, Kontais G. Treatment of long bone aseptic non-unions: monotherapy or polytherapy? *Injury*. 2009;40(10):1021-2

Existen numerosas opciones de reconstrucción del defecto óseo y una de ellas, la **técnica de Masquelet**, es el objetivo de nuestro estudio. Se trata de una técnica usada desde finales de los años 70 por A. C. Masquelet, pero se ha popularizado en la última década. Consta de dos pasos:

PRIMER PASO

En el caso de una pseudoartrosis infectada, el primer paso consiste en la colocación de un fijador externo temporal que mantenga una adecuada estabilidad del hueso, teniendo en cuenta que el área de infección debe quedar libre de cualquier tipo de implante mecánico. Una vez colocado, se procede a la realización de un desbridamiento radical de todos los tejidos contaminados, infectados y fibróticos. Se trata de realizar un desbridamiento del hueso avascular hasta el punto que se observe un sangrado del hueso (“signo de paprika”). Hay que tener en cuenta que la reconstrucción del defecto óseo sólo es posible cuando la infección esté erradicada¹⁸.

A continuación, un molde de cemento es colocado en el espacio óseo resultante del desbridamiento. Dicho molde se compone de una mezcla de polimetilmetacrilato (PMMA) con antibióticos (vancomicina y tobramicina son los dos antibióticos más frecuentemente utilizados, excepto en aquellos con historia de alergia a los mismos)²⁰.

Mientras lo colocamos, es importante irrigarlo con suero salino para evitar que la reacción de polimerización exotérmica del cemento provoque necrosis de los tejidos adyacentes. En este momento, ya podemos retirar el fijador externo temporal y cubrir el defecto con un tejido blando adecuado.

Una vez completada la primera fase, es importante administrar una terapia antibiótica específica a los cultivos previamente extraídos, durante un periodo de 6-8 semanas. Durante estas 6-8 semanas, además de permitir el tratamiento de cualquier infección residual, permitiremos una adecuada epitelización del cubrimiento de la piel,

una revascularización del tejido que rodea al defecto óseo así como la formación de la membrana perióstica inducida.

Una vez pasadas estas 6-8 semanas, es necesario confirmar la ausencia de infección mediante un examen clínico, niveles de parámetros inflamatorios (VSG y PCR) así como con cultivos y estudios anatomopatológicos de muestras intraoperatorias. Es importante que estos parámetros se tomen una vez que el paciente lleve 4 semanas libre de antibiótico, periodo de tiempo que se conoce con el nombre de **“ventana terapéutica”**.

SEGUNDO PASO

Tras las 6-8 semanas de antibiótico y otras 4 del periodo ventana, procederíamos a realizar el segundo paso. Esta fase comienza con la retirada del cemento previamente implantado. Para ello, se realiza una incisión longitudinal en la membrana perióstica formada. Ahora, la cavidad debe ser rellenada con injerto óseo autólogo. El sitio donante depende de las preferencias del cirujano y del volumen requerido. Una de las técnicas más utilizadas es la denominada RIA® (*“Reamer-Irrigator-Aspirator”*)¹⁸.

El RIA® es un dispositivo intramedular que combina el fresado con procesos de irrigación y aspiración. El injerto se obtiene introduciendo el RIA® en el canal femoral o tibial, y a través de la capacidad de aspirado, se recoge en unos depósitos de filtrado. El material que queda en el filtro contiene el injerto óseo, que es una combinación de médula ósea y fragmentos de hueso cortical fresados.

El fresado tradicional se ha asociado con complicaciones pulmonares, como las embolias grasas o el síndrome de distrés respiratorio agudo, secundarias a altas presiones intramedulares. El RIA® disminuye las complicaciones pulmonares ya que disminuye la presión intramedular y sus efectos sistémicos²¹. Además, en comparación con los métodos tradicionales, permite obtener un mayor volumen de tejido, reduce el tiempo de extracción y disminuye el dolor del sitio donante. Si el defecto óseo es muy grande puede que requiera injertos adicionales de tipo autólogo o sustitutos óseos.

Inmediatamente después de colocar el injerto, la membrana es cuidadosamente cerrada para crear un espacio cerrado. Por último, se lleva a cabo una fijación definitiva y los tejidos blandos son cerrados de manera estable¹⁸.

Estudios en animales han demostrado que la membrana inducida formada con esta técnica tiene propiedades osteogénicas, osteoinductivas y angiogénicas, pero hasta ahora no había habido ningún estudio que demostrase las características y propiedades funcionales de dicha membrana en un ensayo clínico en humanos. El periostio es de gran importancia en la consolidación ósea ya que es un reservorio de células progenitoras con potencial osteogénico y está altamente vascularizado. La localización anatómica de la membrana inducida en relación con el implante de cemento se asemeja a la del periostio en relación con el hueso subyacente, demostrando así que estos tejidos pueden ser similares. R. J. Cuthbert, Giannoudis PV et al. estudiaron la morfología, las propiedades moleculares y los patrones de expresión genética de la membrana inducida en comparación con el periostio normal en humanos. Demostraron que la membrana inducida es una rica fuente de MSCs, que previamente habían sido vistas en el periostio

sano. Además, el número de colonias formadoras de fibroblastos (CFU-Fs - “*Colony Forming Unit-Fibroblast*”) generadas en la membrana inducida y en el periostio fueron similares. En cuanto a la composición histológica de la membrana inducida, se demostró que estaba bien vascularizada, comparable a la vascularización del periostio, aunque la membrana fuera mucho más fina. El análisis molecular de las células que componen la membrana inducida y el periostio reveló un perfil de ARN en las MSCs, con respecto a los factores de transcripción que intervienen en los procesos osteoformadores y condroformadores, similar entre ambas estructuras. Por tanto, estos hallazgos demostraron la eficacia de esta técnica ya que genera una estructura dinámica similar al periostio, rica en células osteoprogenitoras y moléculas clave en la regeneración ósea²².

A continuación, presentamos dos casos clínicos intervenidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla que ilustran este proceso.

El primer caso consiste en una fractura abierta de tibia izquierda IIIB de Gustilo por accidente de tráfico [Fig. 7a y 7b]. El paciente era fumador importante y entre sus antecedentes presentó, una fractura previa de tibia tratada con clavo endomedular y extracción del mismo tras su consolidación. Se produce refractura abierta y pseudoartrosis a dicho nivel. Se comprueba infección en foco de fractura por *Staphilococo epidermidis*.

Primera fase de la técnica de Masquelet: se utilizó cemento con gentamicina y vancomicina (flecha) [Fig. 7c y 7d]. Se administró tratamiento antibiótico intravenoso durante 6 semanas (daptomicina 500mg/24h así como rifampicina 600mg/12h) con un periodo ventana de 4 semanas.

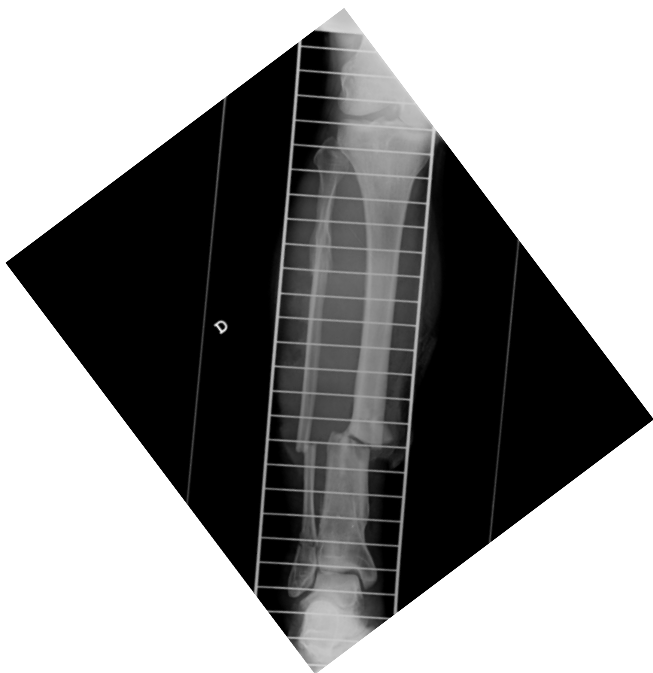


Figura 7a: radiografía que muestra fractura abierta de tibia izquierda grado IIIB de Gustilo con pseudoartrosis.

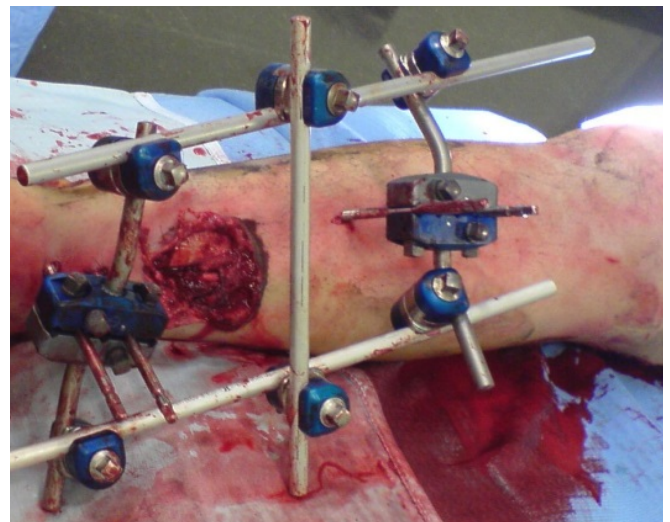
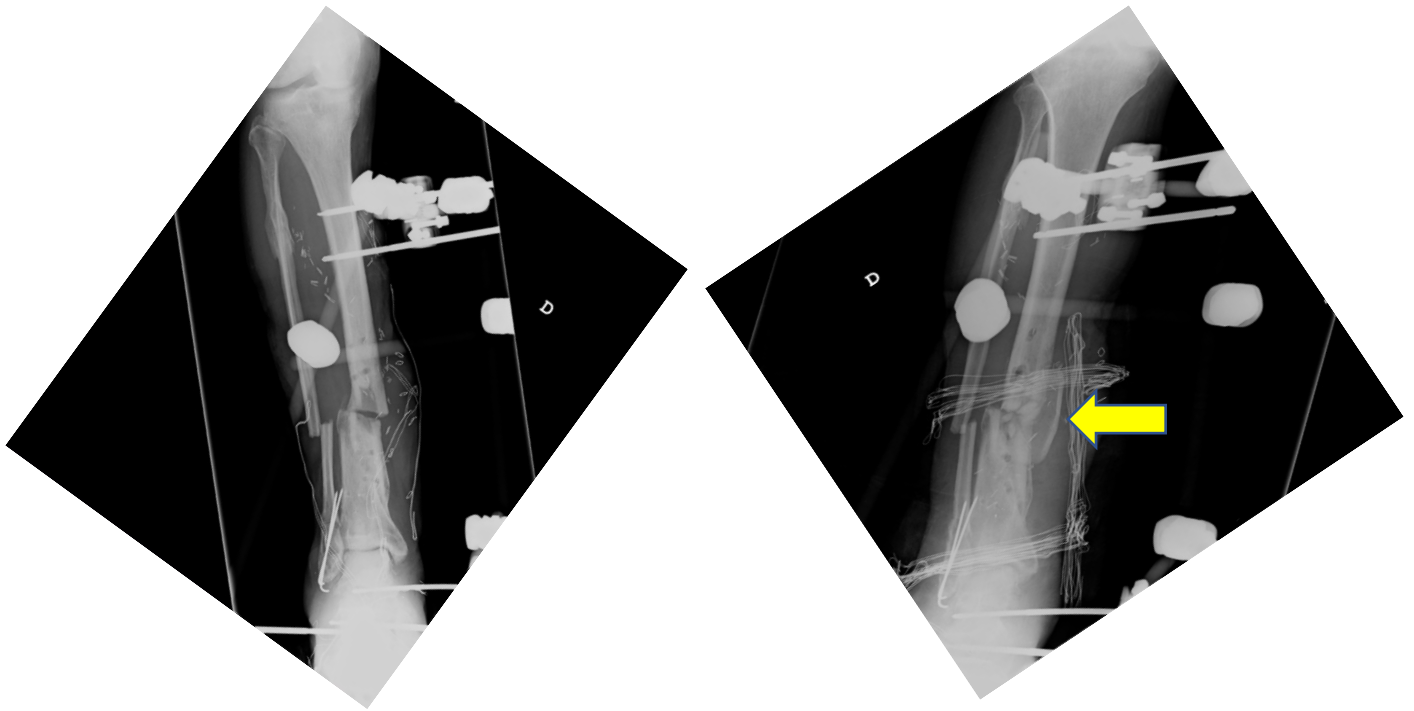


Figura 7b: fijación externa con exposición del foco.



Figuras 7c y 7d: radiografías tras implantación del cemento PMMA con antibiótico (Vancomicina 2g).

Tras la realización de la técnica, se llevó a cabo cobertura estable de partes blandas con injerto libre vascularizado de vasto externo y se colocó un fijador externo Hoffman III [Fig. 7e y 7f].



Figura 7e: cobertura externa con injerto.



Figura 7f: estabilización con fijador externo.

Se produjo extracción del cemento. En la figura 7g se muestra membrana osteoinductora (*señalizada con la pinza*). Posteriormente, se realizó un fresado manual del canal tibial [Fig. 7h].



Figura 7g: membrana osteoinductora (señalizada con la pinza).



Figura 7h: fresado del canal tibial.

Reconstrucción del defecto óseo con aloinjerto de peroné e injerto autólogo de cresta ilíaca. Colocación posterior de osteosíntesis con placa de compresión de bloqueo (LCP – *Locking Compression Plate*) de tibia distal [Fig. 7i y 7j].

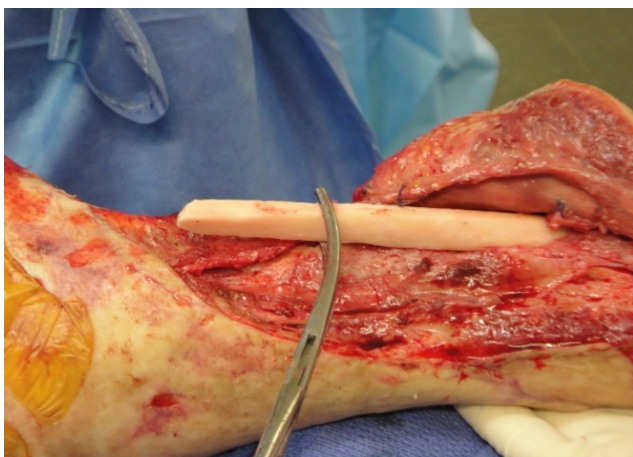


Figura 7i: injerto de peroné que se introduce intramedularmente, respetando membrana inductora.

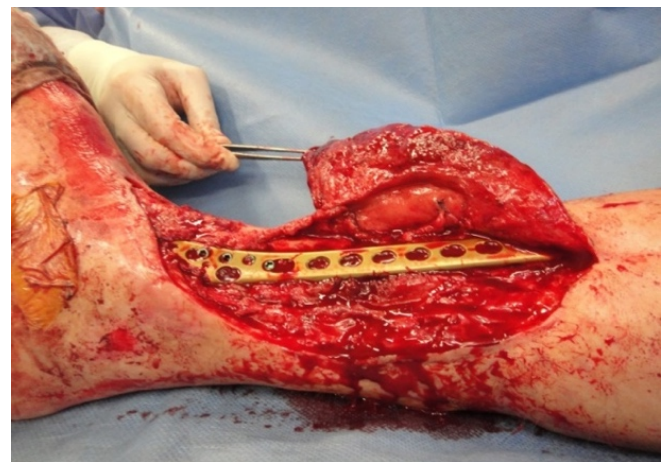


Figura 7j: relleno del defecto con el injerto óseo autólogo de cresta iliaca y colocación de placa LCP de tibia distal.

A los 8 meses post-Masquelet, consolidación de la fractura y buena evolución clínica
[Fig. 7k, 7l y 7m].



Figuras 7k y 7l: radiologías lateral y anteroposterior de tibia a los 8 meses post-Masquelet, donde se observa consolidación de la fractura



Figura 7m: resultado clínico a los 8 meses de evolución

El segundo caso se trata de pseudoartrosis infectada de fémur distal tratada con la técnica RIA®.

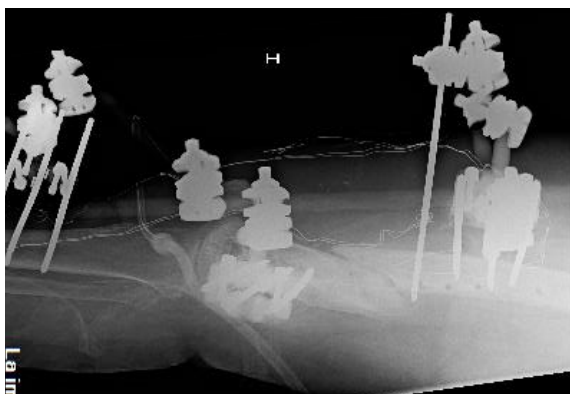


Figura 8a: proyección radiológica lateral de pseudoartrosis infectada de fémur distal.

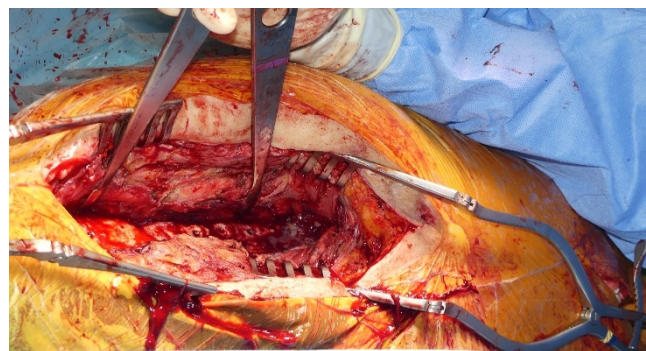


Figura 8b: decorticación y limpieza de foco.



Figura 8c: fresado e irrigación-lavado canal femoral con sistema RIA®.

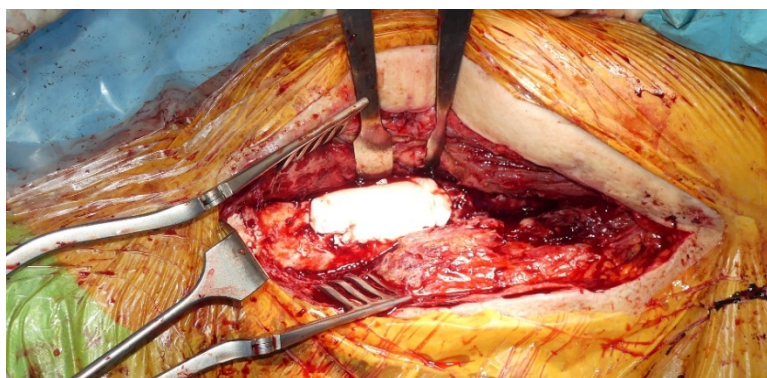


Figura 8d: interposición de PMMA con antibiótico.

Figuras 7 y 8: presentación de dos casos clínicos de pseudoartrosis tratados por Unidad de Traumatología. Hospital Universitario Marqués de Vadecilla

5. HIPÓTESIS

El propósito de este trabajo es realizar una revisión sistemática, que permita responder a la siguiente hipótesis: ¿tiene evidencia científica, la técnica de Masquelet, en el tratamiento de la pseudoartrosis?.

6. OBJETIVOS

- Valorar en qué tipo de pseudoartrosis está indicada la técnica de Masquelet.
- Estudiar cuál es el tamaño medio del defecto para que se produzca consolidación tras la técnica de la membrana inducida.
- Valorar si la utilización de antibiótico mezclado con cemento (PMMA) tiene evidencia científica.
- Estudiar qué tipo de injerto presenta resultados reproducibles y con evidencia para la consolidación tras la técnica de Masquelet.
- La utilización de fosfato tricálcico, ¿tiene efectividad en la consolidación de las pseudoartrosis?.
- Estudiar si las proteínas morfogénicas tienen evidencia científica que avalen su utilización en pseudoartrosis.
- La utilización de vidrio bioactivo (BAG), ¿puede sustituir al injerto autólogo en la consolidación tras la técnica de Masquelet?.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales (tanto prospectivos como retrospectivos), publicados desde enero 2016 hasta diciembre 2020; en inglés, francés y español, sobre la técnica de Masquelet en pacientes con pseudoartrosis.

Para poder llevar a cabo esta revisión, se ha diseñado una estrategia de búsqueda en una base de datos, en la que se han tenido en cuenta el uso de palabras clave y los criterios de inclusión y exclusión de los artículos relacionados. Los términos que se emplearon para la búsqueda de artículos fueron en su totalidad en inglés.

7.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Durante el periodo comprendido entre octubre 2020 y diciembre 2020, se realizaron dos búsquedas en Pubmed acerca de la técnica de Masquelet en pacientes con pseudoartrosis, utilizando los filtros “publication dates: 5 years” y “language: english, french and spanish”.

En la primera búsqueda, se introdujeron los términos “(*induced membrane*) AND (*nonunion*)”, en la que aparecieron 58 resultados.

En la segunda búsqueda, se emplearon los términos “(masquelet) AND (nonunion)” y se obtuvieron 63 resultados.

7.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diseño del estudio: ECAs y estudios observacionales (tanto prospectivos como retrospectivos) hallados en la base de datos PubMed.
- Fecha de publicación: estudios entre enero 2016 y diciembre 2020.
- Idioma: estudios realizados tanto en inglés, francés y español.
- Especie: únicamente estudios en humanos.

7.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aquellos que no contengan las palabras clave anteriormente mencionadas.
- Estudios en animales.
- Estudios en idiomas diferentes a inglés, francés o español.
- No se ajusten al ámbito de la pseudoartrosis.
- No se incluyeron otro tipo de estudios, como revisiones sistemáticas, metaanálisis o series de casos (<5 casos); con el fin de realizar un contacto directo con el artículo original y evitar posibles sesgos.

7.4. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

De los estudios incluidos, se obtuvo información específica relacionada con los aspectos demográficos de los pacientes (edad y sexo), tipo de patología, huesos afectados y tamaño del defecto (mm). En cuanto al procedimiento quirúrgico, se analizaron las técnicas empleadas tanto de fijación como de obtención de injerto óseo.

En la **primera búsqueda**, de los 58 resultados obtenidos, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 22 artículos. Se rechazaron 25 estudios por no cumplir el criterio de tipo de estudio (la mayoría se tratan de revisiones sistemáticas o series de casos), 3 artículos por ser estudios en animales, 6 por no ajustarse al ámbito de la pseudoartrosis y 2 por no adaptarse al tema en cuestión [Tabla 1].

En la **segunda búsqueda**, de los 62 resultados conseguidos, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 10 artículos. Se rechazaron 27 artículos por no ser el tipo de estudio que estamos buscando, 3 artículos por ser estudios en animales, 5 por tratarse de otras patologías que no fueran la pseudoartrosis y 3 por no tratar el tema de estudio. Por tanto, se rechazaron 38 artículos y se estudiaron 24. Sin embargo, de estos 24 artículos, 14 ya estaban incluidos en la primera búsqueda, por lo que en esta segunda búsqueda sólo se analizaron 10 [Tabla 1].

Nº BÚSQUEDA	1	2
PALABRAS CLAVE	<i>Induced membrane AND Nonunion</i>	<i>Masquelet AND Nonunion</i>
BUSCADOR	PubMed	PubMed
FILTROS	<p>“publication dates: 5 years”</p> <p>“languages: English, French and Spanish”</p>	<p>“publication dates: 5 years”</p> <p>“languages: English, French and Spanish”</p>
Nº ESTUDIOS TOTALES	58	62
Nº ESTUDIOS ÚTILES	22	10

Tabla 1: Resultados de la búsqueda para técnica de Masquelet en pacientes con pseudoartrosis.

Para llevar a cabo esta revisión, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA para la correcta realización de revisiones sistemáticas [Fig. 9]²³.

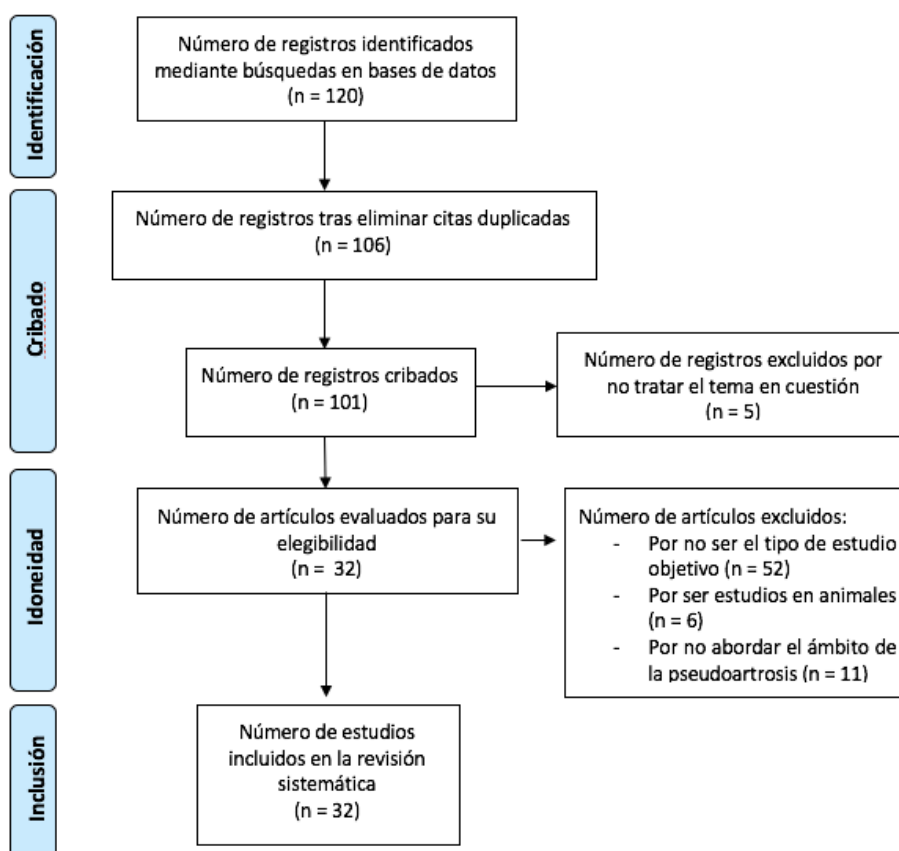


Figura 9: diagrama de flujo PRISMA en cuatro niveles²³. Fuente: Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010;135(11):507-11.

8. RESULTADOS

Un total de 32 artículos científicos fueron finalmente identificados y analizados al completo para valorar su aportación en este estudio [Tabla 2]²⁴⁻⁵⁵.

Del total de los artículos, 18 fueron retrospectivos, 13 prospectivos y uno de ellos se trató de un ECA de no inferioridad.

El total de pacientes incluidos fue de 1311 (rango 5-205) y la distribución por sexo fue de 765 varones (58,35%) y 496 mujeres (37,83%). La media de edad de los pacientes fue de 43,8 años (rango 11-67). La edad mínima es menor de 18 años ya que algunos estudios incluían un pequeño número de pacientes pediátricos^{27,41}. El tamaño medio de los defectos en el foco de pseudoartrosis fue de 5,9cm (rango 2,8-12).

En los artículos analizados, la patología principal en la que se utilizó la técnica de Masquelet fue la pseudoartrosis (tanto infectada como no), un dato razonable por ser la patología que revisamos en nuestro estudio. En un menor número de casos, también se aplicó a otras patologías como los defectos óseos primarios o secundarios a traumatismos, osteomielitis y tumores.

Los huesos principalmente afectados fueron los siguientes (ordenados de mayor a menor frecuencia): tibia, fémur, húmero, radio, cúbito, metatarsianos y peroné. Además, en uno de los artículos se incluyó también huesos como la clavícula y el astrágalo⁵⁵.

Tras el desbridamiento realizado en el primer paso, en la mayoría de los pacientes se utilizó cemento con antibiótico en el espaciador, salvo en 7 del total de artículos analizados donde se utilizó cemento sin antibiótico^{31,34,36,39,46,47,52}.

Durante el segundo paso, la fijación definitiva fue llevada a cabo mediante placas (n=650; 49,58%), clavos (n=416; 31,73%) o fijadores externos (n=119; 9,08%). Otros métodos, menos utilizados, fueron yesos²⁵, férulas^{28,33}, agujas de Kirschner⁴¹ o cerclajes⁵³. En dos de los artículos, se utilizó la artrodesis como técnica de reconstrucción^{32,55}. Se emplearon, mayoritariamente, injertos óseos autólogos y las técnicas de obtención más utilizadas fueron ICBG (n= 317; 24,18%) y RIA® (n= 377; 28,76%). Injertos alogénicos fueron utilizados en 5 de los 32 artículos analizados^{27,32,33,38,39} y el empleo adicional de BMP-2 o BMP-7 se observó en 7 artículos^{39,45,49,50,53,54,55} [Tabla 3].

Tabla 2

ARTÍCULO AÑO	TIPO ESTUDIO	NIVEL EVIDENCIA	DURACIÓN ESTUDIO	N	♂	♀	EDAD (media)	PATOLOGÍAS	HUESOS AFECTADOS	TAMAÑO DEFECTO (media)	TÉCNICA -Fijación -Injertos
Giannoudis 2016	Prospectivo		7 años	43	32	11	47,9	Traumatismos agudos, PS infectadas y osteomielitis	Húmero, cúbito, radio, fémur, tibia y metatarsianos	4,2cm	-Placas, clavos intramedulares y técnica Ilizarov -ICBG/RIA®/aspirado MO + FC ± CO
Siboni 2018	Retrospectivo	IV	7 años	18	14	4	53,9	PS infectadas post- traumáticas	Tibia	5,2cm	-Placas, fijadores externos y yesos -ICBG
Sasaki 2017	Retrospectivo		2 años	7	6	1	39	PS infectadas	Fémur y tibia	5,5cm	-Placas y clavos intramedulares -Injertos óseos autólogos + β -TCP
Rousset 2017	Retrospectivo	III	7 años	8	6	2	13	Osteomielitis crónica y PS infectadas	Huesos largos	12cm	-Clavos intramedulares, placas, agujas de Kirschner y fijadores externos - β -TCP e injertos óseos (autólogos y aloinjertos)
Walker 2018	Retrospectivo	V	3 años	9	6	3	42,8	Traumatismos agudos y PS (tanto infectadas como no)	Antebrazo	4,7cm	-Placas dorsales de muñeca, fijadores externos y ortesis -RIA® y ICBG
Bourgeois 2020	Retrospectivo		13 años	6	5	1	40	Tumores, lesiones traumáticas (una con PS) y osteomielitis	Antebrazo	6,4cm	-Fijación interna con placas -ICBG, RIA® (en fémur) e injerto del radio
Gupta S. 2019	Prospectivo		3 años	42	40	2	36	PS infectadas	Húmero, antebrazo, fémur y tibia	4-12cm	-Clavos intramedulares, placas y fijadores externos -ICBG sólo o mezclado con β -TCP
Gupta G. 2016	Prospectivo		3 años	9	7	2	35,5	PS (tanto infectadas como no)	Tibia	5,2cm	-Fijadores externos -ICBG

Mühlhäusser 2017	Retrospectivo		1 año	8	6	2	57	Defectos óseos primarios y secundarios a PS	Tibia	111cm ³	-Clavos intramedulares, placas y artrodesis -ICBG/RIA® ± aloinjertos ± FC
Baud 2019	Retrospectivo	IV	5 años	33	23	10	38,3	Fracturas traumáticas y PS	Fémur y tibia	7,9cm	-Fijadores externos, placas, clavos intramedulares y férulas rígidas -Aloinjertos procedentes de banco de tejidos e injertos autólogos (RIA®/ICBG)
Kombate 2017	Prospectivo		1 año	11	8	3	40,5	Fracturas traumáticas y PS	Húmero, fémur y tibia	4,5cm	-Placas y fijadores externos -ICBG
Gavaskar 2019	Prospectivo		3 años	26	15	11	36	Fracturas traumáticas y PS	Tibia	Moderado (5-10cm) o grande (10-15cm)	-Fijadores externos -Injertos autólogos (ICBG±RIA® del fémur)
Gaillard 2020	Retrospectivo	IV	4 años	15	7	8	46,6	PS	Húmero	>5cm en 2/7 pacientes	-Placas, clavos intramedulares y tornillos -Injertos autólogos (ICBG/RIA® ± segmento de peroné cuando el defecto >5cm)
Dhar 2019	Prospectivo			12	11	1	37,9	PS infectadas	Antebrazo	5,1cm	-Placas y tornillos -ICBG
Inci 2020	Retrospectivo		4 años	24	22	2	38,1	PS	Tibia	6,6cm	-Placas y clavos intramedulares -injertos autólogos (ICBG/DBM) y aloinjertos
Haubruck 2018	Prospectivo		2 años	20	12	8	50,8	PS post-traumáticas	Fémur y tibia		-Placas y clavos intramedulares -Aspirado MO + FC (BMP-7)
Ma 2017	Retrospectivo		4 años	12	7	5	33	PS	Fémur	5,9cm	-Placas, clavos y tornillos -Injertos autólogos ± injertos de peroné no vascularizado
Canavese 2016	Retrospectivo	IV	4 años	5	4	1	11	OM crónica y PS infectadas	Húmero, fémur y 1er metatarsiano		-Clavos, placas y agujas de Kirschner -β-TCP
Ma 2017	Retrospectivo		3 años	15	12	3	53,5	PS	Tibia		-Placas y clavos -ICBG
Niekerk 2017	Retrospectivo	III	4 años	24	16	8	33	Fracturas abiertas y PS infectadas	Tibia	6,6cm	-Fijadores externos -Injerto autólogo de tibia proximal

Cuthbert 2020	Prospectivo		43	24	19	50,7	PS post-traumáticas, membrana inducida y médula ósea	EESS y EEII		
Raven 2019	Prospectivo	5 años	150	50	100	51,4	PS atróficas e infectadas	EESS y EEII	4,4cm	-Placas y clavos intramedulares -ICBG/RIA® + β -TCP \pm FC (BMP-7 o BMP-2)
Fischer 2016	Prospectivo	6 años	26	17	9	54,7	PS y fracturas	Húmero, cúbito, radio, fémur y tibia		-Placas, clavos y fijadores externos -Injertos autólogos
Tanner 2018	ECA de no inferioridad	2 años	50			>18	PS	Fémur y tibia	2-5cm	-Placas, clavos y fijadores externos -Injerto autólogo + β -TCP y BaG (S53P4)
Tanner 2019	Retrospectivo	6 años	90	56	34	55	PS atróficas e hipertróficas	Fémur y tibia		-Placas y clavos intramedulares -Injerto autólogo \pm FC
Haubruck 2018	Retrospectivo III	6 años	156	104	52	51,5	PS	Fémur y tibia	2,8cm	-Placas, clavos, fijadores externos y tornillos -Injerto autólogo + FC (BMP-2 o BMP-7)
Haubruck 2018	Prospectivo	2 años	20	12	8	50,7	PS	Fémur y tibia		-Placas y clavos -Injerto autólogo + FC (BMP-7)
Zoller 2017	Retrospectivo	5 años	9	7	2	41,4	Traumatismos agudos y PS (tanto infectadas como no)	Fémur, tibia y peroné	6,4cm	-Placas, clavos intramedulares y fijadores externos -RIA® del fémur \pm aloinjerto
Fischer 2017	Prospectivo	5 años	205	129	76	51,5	PS	Fémur y tibia		-Placas y clavos intramedulares -Injertos autólogos (locales, ICBG, RIA® o ICBG+RIA®)
Moghaddam 2016	Prospectivo	4 años	88	43	45	49,9	PS atróficas	Fémur	4,8cm	-Fijadores externos, placas, clavos intramedulares y cerclajes -Injerto autólogo (ICBG/RIA®) \pm BMP-7
Miska 2016	Retrospectivo	7 años	50	27	23	51,3	PS	Húmero		-Placas y clavos -Injerto autólogo (ICBG/RIA®) \pm BMP-7 \pm sustitutos óseos
Tanner 2020	Retrospectivo	6 años	76	37	39	67	PS (tanto infectadas como no)	Clavícula, húmero, radio, fémur, tibia, astrágalo y metatarsianos		-Fijadores externos, clavos, placas, tornillos y artrodesis -Injerto autólogo \pm FC (BMP-2 o BMP-7)

CO= células osteoprogenitoras; DBM=matriz ósea desmineralizada (*Demineralised Bone Matrix*); EESS=extremidades superiores; EEII=extremidades inferiores; FC=factores de crecimiento; MO=médula ósea; N=nº de pacientes incluidos en el estudio; PS=pseudoartrosis; ♂=varón; ♀=mujer

Tabla 3

ARTÍCULO AÑO	MÉTODOS DE FIJACIÓN				FUENTES DE INJERTO ÓSEO		
	PLACAS	CLAVOS	FIJADORES EXTERNOS	OTROS	ICBG	RIA	OTROS
Giannoudis 2016	29	11		Tibia: 1 Técnica Ilizarov: 1	34	8	Aloinjerto: 1
Siboni 2018	8		6	Yeso: 5	18		Aloinjerto: 1
Sasaki 2017	4	3			7		
Rousset 2017	2	2				1	β -TCP: 5 Aloinjerto: 2
Walker 2018	6		2	Ortesis: 1	1	8	
Bourgeois 2020	6				2	3	Radio distal: 1
Gupta S. 2019	24	18	16		42		
Gupta G. 2016			9		9		
Mühlhäusser 2017	3	4		Artrodesis: 1			
Baud 2019	22	10	5	Férulas rígidas: 2	18	20	Aloinjerto: 8
Kombate 2017	8		4		11		
Gavaskar 2019			26		21	6	
Gaillard 2020	7	4		Tornillos: 1		15	Peroné no vascularizado: 2
Dhar 2019	12				12		
Inci 2020	7	17			24		Aloinjerto: 24
Haubruck 2018	12	8					Médula ósea: 20

Ma 2017	8	3		Tornillos: 1	12		Peroné no vascularizado: 5
Canavese 2016	1	2		Agujas Kirschner: 1			β -TCP: 5
Ma 2017	13	2			15		
Niekerk 2017			24				Tibia proximal: 24
Cuthbert 2020							
Raven 2019	83	64	1		25	135	
Fischer 2016	14	11	1		26		
Tanner 2018						25	BaG: 25
Tanner 2019	46	43	1		90		
Haubruck 2018	75	65	4		156		
Haubruck 2018	12	8			20		
Zoller 2017	5	6				9	
Fischer 2017	114	81			43	158	Injerto local: 3 Peroné vascularizado: 1
Moghaddam 2016	40	32	18	Cerclajes: 4	85		
Miska 2016	49	1			50		
Tanner 2020	40	21	2	Tornillos: 2 Artrodesis: 4	76		
TOTAL	650	416	119		317	377	

9. DISCUSIÓN

Masquelet et al. presentaron la técnica de la membrana inducida en 1986⁵⁸. Esta técnica ha ganado popularidad y una aceptación extendida en la última década para tratar defectos óseos. Originalmente, fue descrita para grandes defectos óseos asépticos. El primer paso consistía en un proceso de desbridamiento, implantación de un espaciador de PMMA y colocación de fijación externa. En el segundo paso, 6-8 semanas después, el espaciador era retirado preservando la membrana inducida. A continuación, se realizaba la reconstrucción con injerto óseo, preservando y cerrando la membrana; y la fijación externa se mantenía. Con el paso del tiempo, esta técnica ha sufrido muchos cambios, y ha sido empleada en diferentes contextos y con diferentes metodologías. Entre las modificaciones descritas se encuentran: la expansión de la indicación a condiciones sépticas, la adición de antibióticos al cemento (PMMA), el uso más extendido de fijación interna así como el uso de injertos alogénicos y sustitutos óseos sintéticos³⁵.

El objetivo de esta revisión es analizar la utilidad de esta técnica en una patología en concreto, la pseudoartrosis. Para el **diagnóstico** de la pseudoartrosis, se realiza la historia clínica preguntado especialmente por síntomas de infección y comorbilidades actuales o previas, así como una exploración física completa. En cuanto a los análisis de laboratorio, se incluyen hemograma y bioquímica con los siguientes parámetros: PCR, VSG, conteo de leucocitos, vitamina D, parámetros óseos y electrolitos. Junto con la analítica, se llevan a cabo radiografías en dos planos (anteroposterior y lateral) que permiten medir el tamaño del defecto, intentado siempre incluir las articulaciones adyacentes a la lesión. En caso de recurrir a la técnica RIA® durante el procedimiento, el paciente recibe también una radiografía del fémur ipsilateral o contralateral. En ocasiones, se usan adicionalmente pruebas de imagen como el TAC o la RMN con contraste para evaluar la extensión y anatomía del hueso lesionado, así como el grado de perfusión. Tanner et al. en su estudio sobre la utilidad del BaG como sustituto óseo, emplearon como técnica adicional de diagnóstico la ecografía con contraste (*CEUS – “Contrast-Enhanced Ultrasound Sonography”*) que permitía evaluar la perfusión local⁴⁷. Asimismo, en tres del total de artículos analizados, utilizaron el cuestionario SF-12 para evaluar de forma preoperatoria el estado de salud subjetivo tanto físico como mental de los pacientes^{45,47,53}.

Además de realizar los procedimientos anteriormente mencionados, durante la fase de diagnóstico, algunos autores utilizaban sistemas de puntuación para clasificar el riesgo individual de cada paciente de desarrollar una pseudoartrosis. Raven et al. emplearon el score “*NUSS*” (“*Nonunion Scoring System*”) que tiene en cuenta diferentes parámetros de riesgo para adaptar el procedimiento a la necesidad terapéutica del paciente. Se trata de parámetros basados en el hueso (calidad, tipo de fractura, intervenciones previas, tipo de pseudoartrosis, tamaño del defecto óseo...), en el estado de las partes blandas y en el propio paciente (grado ASA, comorbilidades, parámetros analíticos...)⁴⁵. Por su parte, Miska et al. emplearon el método desarrollado por Moghaddam et al. que recoge parámetros como la localización de la fractura, presencia de lesiones en nervios y partes blandas, así como factores de riesgo relacionados con el paciente. Con estos parámetros se obtiene una puntuación total que permite clasificar

el riesgo de los pacientes en bajo riesgo (<10 puntos), riesgo intermedio (10 a 20 puntos) y alto riesgo (>20 puntos)⁵⁴.

En el caso de pseudoartrosis infectadas, se utilizan diferentes protocolos para su diagnóstico. Sasaki et al. se basaron en los siguientes parámetros: visualización de salida de pus por la incisión en la piel o por la fístula en caso de que hubiera; la no consolidación de la fractura puesta de manifiesto en la evaluación radiológica llevada a cabo 6 meses después de la osteosíntesis inicial; y la presencia de inestabilidad en el foco de fractura, confirmado con una radiografía en carga²⁶.

Masquelet recomendaba usar **cemento** sin antibióticos con el objetivo de no enmascarar una infección latente que pudiera presentar un inicio más tardío. Él consideraba que el primer paso debía consistir en un desbridamiento efectivo del hueso y las partes blandas, un proceso clave para controlar la infección⁵⁸.

Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados combinaron el cemento con antibióticos fueran o no pseudoartrosis infectadas, fundamentalmente vancomicina y/o gentamicina. En el caso de la vancomicina, las dosis habituales eran de 2gr por cada 40gr de cemento; y en el caso de la gentamicina, 1gr por cada 0,5gr de cemento^{24,26,27,35,41,42}.

Uno de los temas más controvertidos, es el tamaño del defecto dónde indicar la técnica de Masquelet. Si analizamos la bibliografía con más evidencia científica en la pseudoartrosis de la tibia y el fémur, tan sólo encontramos tres estudios con un diseño prospectivo^{24,30,53} y un ECA de no inferioridad⁴⁷, los cuales presentan un tamaño muestral favorable para mostrar resultados significativos. Analizando más en profundidad estos estudios, podemos concluir que la técnica de Masquelet es efectiva en defectos femorales en torno a 5 cm de media y en defectos tibiales alrededor de 4 cm (mostrándose efectividad en defectos con un mínimo de 0,5cm y un máximo de 18cm⁵³).

En la técnica original de Masquelet, se utilizaba como **método de fijación**, la fijación externa en todos los casos⁵⁸.

Actualmente, en líneas generales, la decisión sobre la colocación de fijación interna o externa se basa en la severidad de la lesión, la sospecha de infección y el grado de inestabilidad en el lugar del defecto, que depende en buena medida del tamaño. De tal manera que, en daños agudos sin evidencia clínica de infección, se puede utilizar fijación interna; mientras que, pacientes con pseudoartrosis infectada e inestabilidad asociada, es preferible la fijación externa²⁸.

La utilización de sistemas de estabilización interna ha ayudado a conseguir una mayor movilidad y evita los problemas relacionados con la fijación externa. Sin embargo, el principal inconveniente del uso de fijación interna es que, en algunas ocasiones, se mantienen a los pacientes tiempos muy prolongados en descarga, para evitar fracasos del implante. Para abordar este problema, Gavaskar et al.³⁵ comenzaron a utilizar jaulas de malla de titanio ("*titanium mesh cages*") en combinación con clavos intramedulares para crear una estructura que permitiese a los pacientes una carga más precoz después

de la cirugía. Fue inicialmente descrita por Cobos et al.⁵⁶ y existe poca casuística al respecto.

En cuanto a los métodos de fijación interna, en un estudio realizado por Miska et al. se vio que la tasa de pseudoartrosis en fracturas de húmero después del uso de clavos intramedulares fue del 63% frente al 24% en el caso de fijación interna con placas. No obstante, se necesitan estudios aleatorizados de más número de pacientes para verificar estos resultados⁵⁴.

Masquelet et al. en su estudio original utilizaba como **fente de injerto óseo**, el *ICBG*. Esto es porque se puede obtener fácilmente de dicha localización y no requiere ninguna instrumentación específica, haciendo que el procedimiento sea simple y reproducible de manera universal⁵⁸. Recientemente, se ha utilizado el sistema *RIA*® para obtener injerto del fémur, pero este injerto es denso y puede ocasionar una unión irregular. Por esta razón, el “*gold standard*” de injerto óseo sigue siendo el *ICBG*. En defectos óseos muy grandes (>2 cm), debido a que se requiere obtener mucho volumen y eso conlleva un aumento de comorbilidades, se prefiere el uso de la técnica *RIA*® frente al *ICBG*³⁷. Además, en defectos tan grandes se pueden utilizar sustitutos óseos. Entre ellos, encontramos: el β -fosfato tricálcico (β -TCP – “ *β -tricalcium phosphate*”), *BMP* (*BMP-2* y *BMP-7*), injertos alogénicos, injerto de peroné no vascularizado o vidrios bioactivos (*BaG* – “*Bioactive glass*”) tipo S53P4.

Los estudios que analizaron el uso del β -TCP sugieren que puede ser un inductor efectivo del tejido óseo. Se observó que aquellos pacientes tratados con β -TCP conseguían tasas de consolidación mayores y en menor tiempo, que aquellos tratados con injerto óseo exclusivo. Sin embargo, se necesitan estudios futuros para precisar su uso como sustituto óseo aislado^{26,30}.

Raven et al. demostraron que el uso de *BMP-2* y *BMP-7* pueden incrementar la tasa de consolidación ósea⁴⁵. Por su parte, Haubruck et al. realizaron una comparación de la efectividad clínica de ambas proteínas en el tratamiento de pseudoartrosis del miembro inferior. Observaron que pacientes que recibieron *BMP-2* para el tratamiento de pseudoartrosis de tibia tuvieron una tasa significativamente mayor de consolidación en comparación con pacientes tratados con *BMP-7*. Además, demostraron que la aplicación de *BMP-2* fue altamente efectiva en el tratamiento de las pseudoartrosis infectadas⁴⁹.

En el caso de pacientes que no disponen de suficiente injerto autólogo para rellenar un defecto óseo muy grande o ya se les ha obtenido injerto en cirugías previas, se pueden utilizar injertos de peroné autólogo no vascularizados. En ocasiones, se acompañan de pequeñas cantidades de injertos autólogos morselizados que se colocan en los extremos^{36,40}.

Por último, en el caso del vidrio bioactivo (*BaG*), Tanner et al. llevaron a cabo un ECA de no inferioridad comparando el uso de *BaG* con el uso de injerto óseo autólogo mezclado con β -TCP. Su hipótesis es que este material tiene la misma tasa de consolidación que el injerto autólogo en la técnica de Masquelet. Los resultados de este estudio ayudarán a evaluar la efectividad clínica de este biomaterial en un futuro⁴⁷.

10. CONCLUSIONES

- La técnica de Masquelet o de la membrana inducida es efectiva en el tratamiento de las pseudoartrosis sépticas y asépticas.
- Existe evidencia científica de la efectividad de la técnica de Masquelet para defectos tibiales y femorales medios de 5,9 cm de media (rango de 0,5 - 18 cm).
- La utilización de antibiótico mezclado con cemento (PMMA) tiene evidencia científica en pseudoartrosis infectada.
- La reconstrucción con injerto autólogo de cresta ilíaca (*ICBG*) o con extracción de injerto femoral mediante fresado (*RIA*®) tiene evidencia científica, aunque el tiempo de corticalización será mayor si el defecto es grande y si se usa la técnica *RIA*®.
- La utilización de fostato tricálcico asociado a injerto óseo autólogo ayuda a la consolidación de grandes defectos, pero no existe suficiente evidencia científica de su efectividad ya que se necesitan más estudios para validar esta hipótesis.
- Las dos proteínas morfogénicas que están comercializadas y se pueden utilizar son *BMP-2* y *BMP-7*. Son capaces de incrementar la tasa de consolidación en pseudoartrosis de tibia, pero se necesitan estudios que evidencien su eficiencia (coste-beneficio).
- La utilización de vidrio bioactivo (*BaG*) en la reconstrucción de los defectos, precisa de más estudios para su recomendación, pues tan sólo existe un ECA que indica una efectividad igual a la utilización de injerto óseo autólogo asociado con fostato tricálcico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farr JN, Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Amin S. Fracture Incidence and Characteristics in Young Adults Aged 18 to 49 Years: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(12):2347-2354.
2. Sheen JR, Garla VV. Fracture Healing Overview. 1ª ed. NCBI Books: StatPearls; 2020.
3. Weitzmann MN. Bone and the Immune System. *Toxicol Pathol*. 2017; 45(7):911-924.
4. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(1):45-54.
5. Thomas JD, Kehoe JL. Bone Nonunion. 1ª ed. NCBI Books: StatPearls; 2020.
6. Abou-Khalil R, Colnot C. Cellular and molecular bases of skeletal regeneration: what can we learn from genetic mouse models? *Bone*. 2014;64:211-21.
7. Mechrefe AP, Koh EY, Trafton PG, DiGiovanni CW. Tibial nonunion. *Foot Ankle Clin*. 2006; 11(1):1-18.
8. Jain AK, Sinha S. Infected nonunion of the long bones. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; (431):57-65.
9. Brinker MR. Non unions: evaluation and treatment. En: B.D. Browner, A.M. Levine, J.B. Jupiter, P.G. Trafton. *Skeletal Trauma: Basic Science, Management and Reconstruction*. 4ª ed. Philadelphia; 2009. Chapter 22:615-707.
10. Kehr P, Marti RK, Kloen P. Concepts and cases in nonunion treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25(7):1215-1215.
11. Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *Radiographics*. 2001; 21(5):1229-38.
12. Conlan TK, Beebe MJ, Weinlein JC. New Imaging, Diagnostic, and Assessment Techniques in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin North Am*. 2019; 50(1):47-56.
13. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microb* 2006;44:628-31.
14. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol*. 1999; 52(2):118-23.
15. Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Fariñas-Álvarez C, Sumillera M, Pérez-Carro L, Fakkas-Fernández M, Gómez-Román J, Martínez-Martínez L, Fariñas MC. Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BCM Infect Dis* 2015 Jun; 15:232.

16. Bell A, Templeman D, Weinlein JC. Nonunion of the Femur and Tibia: An Update. *Orthop Clin North Am.* 2016; 47(2):365-75.
17. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, Marsh JL, Tilp S, Schnettler R, et al. Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury.* 2014;45 Suppl 2:S3-7.
18. Mauffrey C, Hake ME, Chadayammuri V, Masquelet AC. Reconstruction of Long Bone Infections Using the Induced Membrane Technique: Tips and Tricks. *J Orthop Trauma.* 2016; 30(6):188-93.
19. Giannoudis PV, Kontakis G. Treatment of long bone aseptic non-unions: monotherapy or polytherapy? *Injury.* 2009;40(10):1021-2.
20. Thonse R, Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Orthop Trauma.* 2007;21(4):258-68.
21. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(23):2227-36.
22. Cuthbert RJ, Churchman SM, Tan HB, McGonagle D, Jones E, Giannoudis PV. Induced periosteum a complex cellular scaffold for the treatment of large bone defects. *Bone.* 2013; 57(2):484-92.
23. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11.
24. Giannoudis PV, Harwood PJ, Tosounidis T, Kanakaris NK. Restoration of long bone defects treated with the induced membrane technique: protocol and outcomes. *Injury.* 2016;47 Suppl 6:S3-S61.
25. Siboni R, Joseph E, Blasco L, Barbe C, Bajolet O, Diallo S, Ohl X. Management of septic non-union of the tibia by the induced membrane technique. What factors could improve results? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(6):911-915.
26. Sasaki G, Watanabe Y, Miyamoto W, Yasui Y, Morimoto S, Kawano H. Induced membrane technique using beta-tricalcium phosphate for reconstruction of femoral and tibial segmental bone loss due to infection: technical tips and preliminary clinical results. *Int Orthop.* 2018;42(1):17-24.
27. Rousset M, Walle M, Cambou L, Mansour M, Samba A, Pereira B, Ghanem I, Canavese F. Chronic infection and infected non-union of the long bones in paediatric patients: preliminary results of bone versus beta-tricalcium phosphate grafting after induced membrane formation. *Int Orthop.* 2018;42(2):385-393.
28. Walker M, Sharareh B, Mitchell SA. Masquelet Reconstruction for Posttraumatic Segmental Bone Defects in the Forearm. *J Hand Surg Am.* 2019;44(4):342.e1-342.e8.

29. Bourgeois M, Loisel F, Bertrand D, Nallet J, Gindraux F, Adam A, Lepage D, Sergent P, Leclerc G, Rondot T, Garbuio P, Obert L, Pluvy I. Management of forearm bone loss with induced membrane technique. *Hand Surg Rehabil.* 2020;39(3):171-177.
30. Gupta S, Malhotra A, Jindal R, Garg SK, Kansay R, Mittal N. Role of Beta Tri-calcium Phosphate-based Composite Ceramic as Bone-Graft Expander in Masquelet's-Induced Membrane Technique. *Indian J Orthop.* 2019;53(1):63-69.
31. Gupta G, Ahmad S, Mohd Zahid, Khan AH, Sherwani MK, Khan AQ. Management of traumatic tibial diaphyseal bone defect by "induced-membrane technique". *Indian J Orthop.* 2016;50(3):290-6.
32. Mühlhäusser J, Winkler J, Babst R, Beeres FJP. Infected tibia defect fractures treated with the Masquelet technique. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6948.
33. Baud A, Flecher X, Rochwerger RA, Mattei JC, Argenson JN. Comparing the outcomes of the induced membrane technique between the tibia and femur: Retrospective single-center study of 33 patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(5):789-796.
34. Kombate NK, Walla A, Ayoub G, Bakriga BM, Dellanh YY, Abalo AG, Dossim AM. Reconstruction of traumatic bone loss using the induced membrane technique: preliminary results about 11 cases. *J Orthop.* 2017;14(4):489-494.
35. Gavaskar AS, Parthasarathy S, Balamurugan J, Raj RV, Chander VS, Ananthkrishnan LK. A load-sharing nail - cage construct may improve outcome after induced membrane technique for segmental tibial defects. *Injury.* 2020;51(2):510-515.
36. Gaillard J, Masquelet AC, Boutroux P, Cambon-Binder A. Induced-membrane treatment of refractory humeral non-union with or without bone defect. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(5):803-811.
37. Dhar SA, Dar TA, Mir NA. Management of Infected Nonunion of the Forearm by the Masquelet Technique. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2019;14(1):1-5.
38. Inci F, Yildirim AO, Kocak C, Yavuz IA, Ceyhan E, Oken OF, Aksahin E. Treatment strategies of defect nonunion with vascular damaged by induced membrane technique: Is two-stage treatment sufficient? *Injury.* 2020;51(4):1103-1108.
39. Haubruck P, Heller R, Apitz P, Kammerer A, Alamouti A, Daniel V, Schmidmaier G, Moghaddam A. Evaluation of matrix metalloproteases as early biomarkers for bone regeneration during the applied Masquelet therapy for non-unions. *Injury.* 2018;49(10):1732-1738.
40. Ma CH, Chiu YC, Tu YK, Yen CY, Wu CH. Three-stage treatment protocol for recalcitrant distal femoral nonunion. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017;137(4):489-498.

41. Canavese F, Corradin M, Khan A, Mansour M, Rousset M, Samba A. Successful treatment of chronic osteomyelitis in children with debridement, antibiotic-laden cement spacer and bone graft substitute. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(2):221-228.
42. Ma CH, Chiu YC, Tsai KL, Tu YK, Yen CY, Wu CH. Masquelet technique with external locking plate for recalcitrant distal tibial nonunion. *Injury*. 2017;48(12):2847-2852.
43. van Niekerk AH, Birkholtz FF, de Lange P, Tetsworth K, Hohmann E. Circular external fixation and cemented PMMA spacers for the treatment of complex tibial fractures and infected nonunions with segmental bone loss. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(2):2309499017716242.
44. Cuthbert RJ, Jones E, Sanjurjo-Rodríguez C, Lotfy A, Ganguly P, Churchman SM, Castana P, Tan HB, McGonagle D, Papadimitriou E, Giannoudis PV. Regulation of Angiogenesis Discriminates Tissue Resident MSCs from Effective and Defective Osteogenic Environments. *J Clin Med*. 2020;9(6):1628.
45. Raven TF, Moghaddam A, Ermisch C, Westhauser F, Heller R, Bruckner T, Schmidmaier G. Use of Masquelet technique in treatment of septic and atrophic fracture nonunion. *Injury*. 2019;50 Suppl 3:40-54.
46. Fischer C, Doll J, Tanner M, Bruckner T, Zimmermann G, Helbig L, Biglari B, Schmidmaier G, Moghaddam A. Quantification of TGF- β 1, PDGF and IGF-1 cytokine expression after fracture treatment vs. non-union therapy via masquelet. *Injury*. 2016;47(2):342-9.
47. Tanner MC, Heller R, Westhauser F, Miska M, Ferbert T, Fischer C, Gantz S, Schmidmaier G, Haubruck P. Evaluation of the clinical effectiveness of bioactive glass (S53P4) in the treatment of non-unions of the tibia and femur: study protocol of a randomized controlled non-inferiority trial. *Trials*. 2018;19(1):299.
48. Tanner M, Vlachopoulos W, Findeisen S, Miska M, Ober J, Hagelskamp S, Schmidmaier G, Haubruck P. Does Age Influence the Outcome of Lower Limb Non-Union Treatment? A Matched Pair Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(9):1276.
49. Haubruck P, Tanner MC, Vlachopoulos W, Hagelskamp S, Miska M, Ober J, Fischer C, Schmidmaier G. Comparison of the clinical effectiveness of Bone Morphogenic Protein (BMP) -2 and -7 in the adjunct treatment of lower limb nonunions. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018;104(8):1241-1248.
50. Haubruck P, Solte A, Heller R, Daniel V, Tanner M, Moghaddam A, Schmidmaier G, Fischer C. Chemokine analysis as a novel diagnostic modality in the early prediction of the outcome of non-union therapy: a matched pair analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):249.

51. Zoller SD, Cao LA, Smith RA, Sheppard W, Lord EL, Hamad CD, Ghodasra JH, Lee C, Jeffcoat D. Staged reconstruction of diaphyseal fractures with segmental defects: Surgical and patient-reported outcomes. *Injury*. 2017;48(10):2248-2252.
52. Fischer C, Nissen M, Schmidmaier G, Bruckner T, Kauczor HU, Weber MA. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) for the prediction of non-union consolidation. *Injury*. 2017;48(2):357-363.
53. Moghaddam A, Thaler B, Bruckner T, Tanner M, Schmidmaier G. Treatment of atrophic femoral non-unions according to the diamond concept: Results of one- and two-step surgical procedure. *J Orthop*. 2016;14(1):123-133.
54. Miska M, Findeisen S, Tanner M, Biglari B, Studier-Fischer S, Grützner PA, Schmidmaier G, Moghaddam A. Treatment of nonunions in fractures of the humeral shaft according to the Diamond Concept. *Bone Joint J*. 2016;98-B(1):81-7.
55. Tanner MC, Hagelskamp S, Vlachopoulos W, Miska M, Findeisen S, Grimm A, Schmidmaier G, Haubruck P. Non-Union Treatment Based on the "Diamond Concept" Is a Clinically Effective and Safe Treatment Option in Older Adults. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1221-1230.
56. Cobos JA, Lindsey RW, Gugala Z. The cylindrical titanium mesh cage for treatment of a long bone segmental defect: description of a new technique and report of two cases. *J Orthop Trauma*. 2000;14(1):54-9.
57. Moghaddam A, Zimmermann G, Hammer K, Bruckner T, Grützner PA, von Recum J. Cigarette smoking influences the clinical and occupational outcome of patients with tibial shaft fractures. *Injury*. 2011;42(12):1435-42.
58. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP. Reconstruction des os longs par membrane induite et autogreffe spongieuse. *Ann Chir Plast Esthet*. 2000;45(3):346-53.